



TITLE:

前立腺癌に対する両側精巣摘出術 及びLHRHアゴニスト投与による副 腎由来アンドロゲンの推移

AUTHOR(S):

岡, 裕也; 根来, 宏光; 杉野, 善雄; 岩村, 博史; 諸井, 誠
司; 川喜田, 睦司

CITATION:

岡, 裕也 ...[et al]. 前立腺癌に対する両側精巣摘出術及びLHRHアゴニ
スト投与による副腎由来アンドロゲンの推移. 泌尿器科紀要 2003, 49(9):
521-525

ISSUE DATE:

2003-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115046>

RIGHT:

前立腺癌に対する両側精巣摘出術および LHRH アゴニスト投与による 副腎由来アンドロゲンの推移

神戸市立中央市民病院泌尿器科 (部長 : 川喜田睦司)

岡 裕也, 根来 宏光, 杉野 善雄

岩村 博史, 諸井 誠司, 川喜田睦司

CHANGE OF SERUM ADRENAL ANDROGENS IN PROSTATIC CANCER PATIENTS AFTER BILATERAL ORCHIDECTOMY OR LHRH AGONIST TREATMENT

Hiroya OKA, Hiromitsu NEGORO, Yoshio SUGINO,

Hiroshi IWAMURA, Seiji MOROI and Mutushi KAWAKITA

From the Department of Urology, Kobe City General Hospital

Bilateral orchidectomy (ORX) or administration of luteinizing hormone releasing hormone agonist (LHRH) for prostatic cancer patients causes suppression of testicular androgens. However, the suppression of adrenal androgens by these treatments is controversial. We measured serum concentrations of testosterone (T), 4-androstene-3, 17-dione (A-dione), dehydroepiandrosterone (DHEA), LH, follicle-stimulating hormone (FSH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol before and after 3-12 months of the first hormonal treatment in 17 prostatic cancer patients who had received ORX (8 cases) or LHRH (9 cases). ORX and LHRH decreased serum T to the castration level significantly (ORX: $p < 0.001$, LHRH: $p < 0.0001$). ORX increased serum LH and FSH significantly (LH: $p < 0.001$, FSH: $p < 0.001$), whereas LHRH decreased LH and FSH significantly (LH: $p < 0.05$, FSH: $p < 0.05$). Neither treatment caused any significant change in ACTH or cortisol. ORX and LHRH decreased the serum A-dione significantly (ORX: $p < 0.01$, LHRH: $p < 0.001$). LHRH decreased the serum DHEA significantly ($p < 0.01$), whereas ORX did not decrease serum DHEA. These data suggest that "medical" and "surgical" castration, especially LHRH agonist, may decrease not only testicular androgens but also adrenal androgens.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 521-525, 2003)

Key words : Prostate cancer, Hormone therapy, Adrenal androgen, Orchidectomy, LHRH agonist

緒 言

Huggins と Hodges が前立腺癌のホルモン依存性を発見¹⁾してから, 前立腺癌の内分泌治療として血中のアンドロゲンレベルを下げるために両側精巣摘出術(去勢術)やエストロゲン製剤の投与が行われてきた. 近年, エストロゲン製剤による心血管系の合併症が問題となり, また LHRH アナログ製剤が開発, 発売されるに至り, 内分泌療法の主流は両側精巣摘出術あるいは LHRH アナログ投与となり, それぞれ "surgical castration (両側精巣摘出術)" と "medical castration (LHRH アナログ投与)" と呼ばれている.

両側精巣摘出術あるいは LHRH アナログが, 精巣由来のアンドロゲンを低下させるのは勿論であるが, その作用機序に関しては全く異なっており, 両側精巣摘出術が直接テストステロンを分泌する精巣組織を取

り除くのに対して, LHRH アナログ投与は下垂体の LHRH レセプターの down regulation を介して luteinizing hormone を低下させ, テストステロンの低下をもたらすものである.

精巣由来のテストステロン以外にもアンドロステンジオン (A-dione), デヒドロエピアンドロステロン (DHEA), 硫酸デヒドロエピアンドロステロン (DHEA-S) などの副腎由来のアンドロゲンもアンドロゲン活性を有する. このため, 最近では, "castration" に様々な抗アンドロゲン剤を組み合わせた CAB (combined androgen blockade) 療法の, "first line" の内分泌治療として用いられる場合もある. "castration" と呼ばれる monotherapy が良いのか, 初めから TAB あるいは, CAB 療法を行うことが良いのかに関しては, 様々な臨床試験が行われつつあるが, 生存率を最終評価基準としたその有用性に関して

は論議のあるところである²⁾

両側精巣摘出術あるいは LHRH アナログによる治療の臨床効果は、ともに精巣由来のアンドロゲンを低下させることによるものであり、同等であると一般的には信じられている。しかし、これらの治療が副腎由来のアンドロゲンに及ぼす影響に関しては結論がえられておらず、低下させるという報告³⁻⁵⁾や変動させないという報告⁶⁻⁸⁾がみられる。そこで、今回われわれは、前立腺癌の初回内分泌治療症例（両側精巣摘出術群あるいは LHRH アナログ投与群）において、その

治療前後において副腎由来のアンドロゲンがどのように変化するかを検討した。

対象および方法

対象は、1999年5月から2001年5月に当院で、初回内分泌治療を行った進行前立腺癌患者のうち両側精巣摘出術単独あるいは LHRH アナログ投与単独治療を行った14例および前立腺全摘術前ネオアジュバントホルモン療法を施行した3例の計17例であり、そのうち両側精巣摘出術を行った症例（精巣摘出群）は8例、

Table 1. Serum levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, 4-androstene-3, 17-dione (A-dione) and dehydroepiandrosterone (DHEA) in patients with prostate cancer before and after bilateral orchidectomy or LHRH agonist treatment

Parameter	Orchidectomy			LHRH agonist		
	Before treatment	After treatment	<i>p</i>	Before treatment	After treatment	<i>p</i>
No. patients	8			9		
Age (years)* ¹						
Mean	79.5			76.8		
Range	69-91			69-85		
PSA (ng/ml)* ²						
Mean	137.0			29.7		
Range	34.3-259.0			7.3-72.0		
LH (mean±S.D.: mIU/ml)	9.46± 6.13	26.84± 7.58	0.0006	10.80±10.15	0.32± 0.12	0.0204
FSH (mIU/ml)	20.63±13.94	94.40±22.77	0.0002	34.86±26.79	8.44± 4.01	0.0243
Testosterone (ng/ml)	4.61± 1.83	0.15± 0.05	0.001	4.67± 1.16	0.14± 0.07	<0.0001
ACTH (pg/ml)	24.61±11.22	25.00±11.98	0.698	41.89±33.43	28.22±15.31	0.1607
Cortisol (μg/ml)	10.94± 4.88	9.89± 2.36	0.3587	9.83± 4.72	8.76± 2.61	0.2811
A-dione (ng/ml)	1.23± 0.54	0.56± 0.27	0.0045	1.26± 0.52	0.48± 0.21	0.0009
DHEA (ng/ml)	2.53± 1.03	2.36± 0.95	0.5359	3.04± 1.27	2.66± 1.41	0.0013

*1 orchidectomy versus LHRH agonist: not significant. *2 orchidectomy versus LHRH agonist: *p*<0.01.

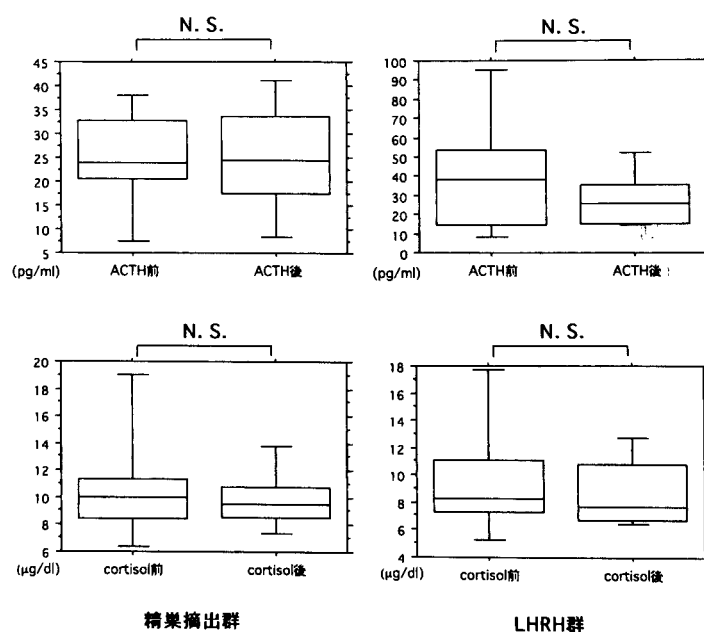


Fig. 1. Serum levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol before and after bilateral orchidectomy or LHRH agonist treatment. Data is presented as box-plots. Within the 'box', all values of the 25th and 75th percentile are summarized.

LHRH アナログ投与を行った症例 (LHRH 群) は9例であった (Table 1).

各々の症例において, 治療前および治療後3カ月以上経過した時点 (3~12カ月の間で, 複数回採血した場合はその平均値とした.) で, 血中の ACTH, LH, FSH, cortisol, デヒドロエピアンドロステロン (DHEA), アンドロステンジオン (A-dione), テストステロン (T), 遊離テストステロン (free T), および PSA を測定した. なお, 採血は多くの場合外来レベルで行われており, 日内変動による誤差を極力少なくするために出来る限り午前中の早い時間に採血を済ませてもらうこととした.

治療前後のホルモン値変化の有意差の検定には, 対応のある t 検定 (two group t-test: paired) を用いた. また, 2 群間での年齢, PSA 値の比較には, Mann-Whitney's U test を用いた.

結 果

各々の治療群における, 治療前の年齢, PSA 値,

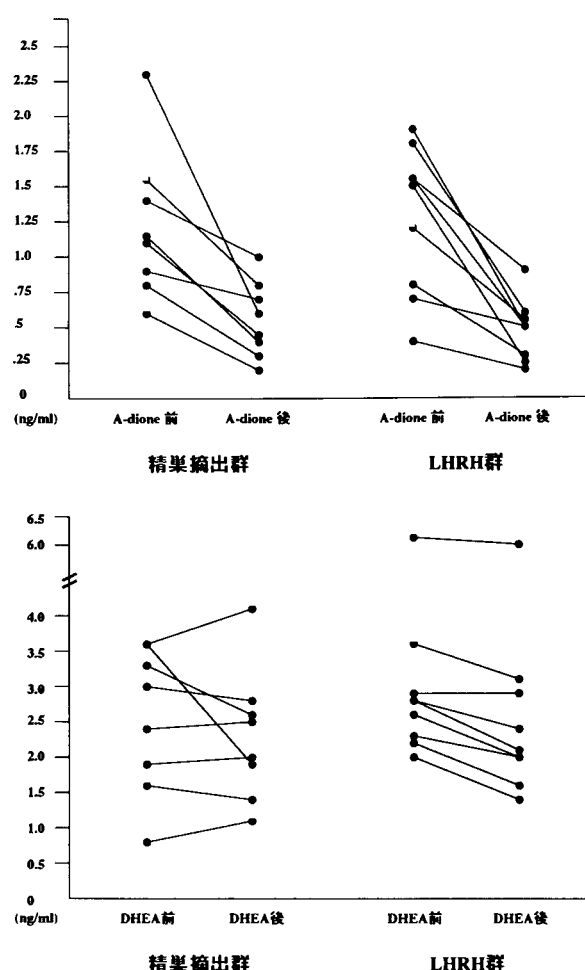


Fig. 2. Serum levels of 4-androstene-3, 17-dione (A-dione) and dehydroepiandrosterone (DHEA) before and after bilateral orchidectomy or LHRH agonist treatment in each case are plotted.

および治療前後での LH, FSH, T, ACTH, cortisol, A-dione, DHEA の推移を Table 1 に示す

各群における年齢には差が無かったが, PSA 値は, LHRH 群が有意に低くなっていた. これは, LHRH 群に前立腺全摘出術を行う前のネオアジュバント療法群が3例含まれていたためと思われる.

1. LH, FSH およびTの推移

LH, FSH は両側精巣摘出群で有意に上昇 ($p < 0.001$) していたのに対して, 逆に LHRH 群で有意に低下 ($p < 0.05$) していた. また T は両群で有意に低下 ($p < 0.001$) した.

2. ACTH および cortisol の推移

ACTH, cortisol は, 両群とも有意な変化を認めなかった (Fig. 1).

3 A-dione および DHEA の推移

個々の症例における, 治療前後の A-dione および DHEA の変化を Fig. 2 に示す

A-dione は, 両側精巣摘出群では治療前 1.225 ± 0.539 (mean \pm SD: ng/ml) \rightarrow 治療後 0.556 ± 0.269 と有意 ($p < 0.01$) に低下し LHRH 群でも前 $1.256 \pm 0.517 \rightarrow$ 後 0.478 ± 0.212 と有意 ($p < 0.001$) に低下していた (Fig. 3).

一方, DHEA は両側精巣摘出群では治療前 2.525 ± 1.026 (mean \pm SD: ng/ml) \rightarrow 治療後 2.356 ± 0.946 と変化認めなかったが, LHRH 群では前 $3.044 \pm 1.273 \rightarrow$ 後 2.661 ± 1.410 と有意 ($p < 0.01$) に低下していた (Fig. 3).

考 察

前立腺癌に対する初回内分泌治療 (“surgical castration: 両側精巣摘出術” と “medical castration: LHRH アナログ投与”) において, その治療前後で副腎由来のアンドロゲンがどのように変化するか検討した. 両治療の効果は, 当然精巣由来のアンドロゲンを低下させることによるものであり, 同等であると考えられているが, 今回の検討ではこれらの “monotherapy” において, 副腎由来のアンドロゲンも変動する可能性が示唆された.

1941年, Huggins らが前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法の有効性を報告¹⁾して以来, 去勢術 (両側精巣摘出術) およびエストロゲン製剤は前立腺癌治療の主流であった. 1960年代末頃より, 欧米でエストロゲン製剤による高い心血管系死亡率が報告されるようになり, また, 1980年代中頃より LHRH アゴニスト製剤が開発されるに至り, 現在では LHRH アゴニスト製剤の投与または両側精巣摘出術がホルモン療法の主流である. 最近では, これに様々な抗アンドロゲン剤を組み合わせた TAB あるいは CAB 療法が, 初回内分泌治療から用いられつつあるがその臨床成績にお

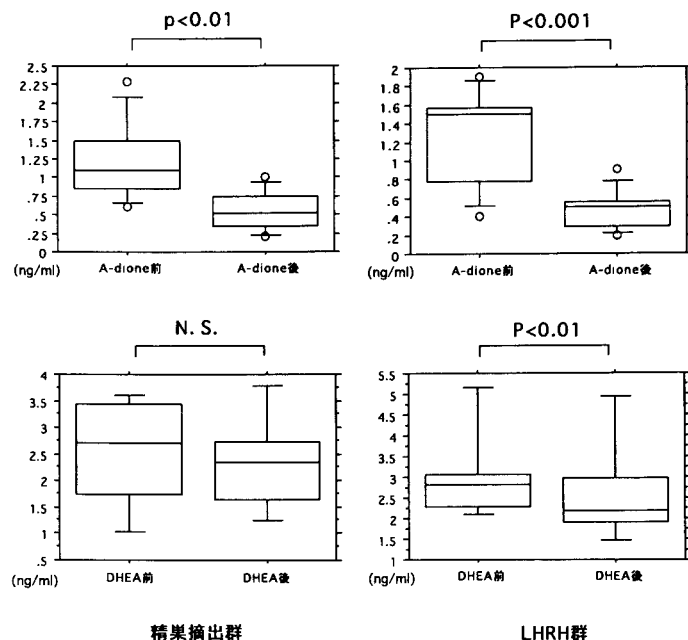


Fig. 3. Serum levels of 4-androstene-3, 17-dione (A-dione) and dehydroepiandrosterone (DHEA) before and after orchidectomy or LHRH agonist treatment. Data are presented as box-plots. Within the 'box', all values of the 25th and 75th percentile are summarized.

いては、生存率を比較した最終的な有用性に関しては議論のあるところ²⁾である。

現在、本邦で前立腺癌の“first line” hormonal therapy と考えられている“surgical castration (両側精巣摘出術)”と“medical castration (LHRH アナログ投与)”は、その名の示す通り、ともに精巣由来のアンドロゲンを低下させるのが目的であり、一般的には同等の臨床効果であると考えられている。ところが、その作用機序に関しては全く異なっており、両側精巣摘出術が直接テストステロンを分泌する精巣組織を取り除くのに対して、LHRH アナログ投与は下垂体の LHRH レセプターの down regulation を介して luteinizing hormone を低下させ、テストステロンの低下をもたらすものである。そして、これらの治療が副腎由来のアンドロゲンに及ぼす影響に関しては、低下させるという報告³⁻⁵⁾や変動させないという報告⁶⁻⁸⁾がみられ、一定の見解がえられていない。

精巣摘出術に関しては、Stege ら³⁾や Carlstrom ら⁴⁾は DHEA-S, A-dione ともに若干低下すると述べており、Pousette ら⁶⁾は A-dione は低下するが DHEA, DHEA-S は低下しないと述べている。今回のわれわれの検討でも、両側精巣摘出後に A-dione は有意に低下したが ($p=0.0045$)、DHEA には変化を認めなかった。この理由について Pousette ら⁶⁾は、1つの可能性として、副腎由来アンドロゲンとされる A-dione もその生成の約20~30%に精巣が関与していることを挙げている。つまり、両側精巣摘出により精巣由来の血中 A-dione が減少するためと考えている

が、今回の検討では、摘出前に 1.225 ± 0.539 ng/ml (mean \pm S.D.) であった A-dione が摘出後に 0.556 ± 0.269 ng/ml と平均値で約55%も減少しており、それだけでは説明できないと思われ、何らかの機序が関与している可能性が示唆された。精巣摘出術により増加した LH や FSH により視床下部や下垂体に negative feedback がかかる機構と何らかに関与していることも推察される。

一方、LHRH アゴニストに関しては、Holdaway ら⁵⁾は DHEA-S, A-dione ともに低下すると述べているのに対して、Lunglmayr ら⁷⁾や鈴木⁸⁾は DHEA-S に変化を認めなかったと述べている。Pousette ら⁶⁾は、精巣摘出術と同様に A-dione は低下するが DHEA, DHEA-S は低下しないと述べている。今回のわれわれの検討では、A-dione, DHEA ともに有意に低下 (それぞれ、 $p<0.001$ と $p<0.01$) を認めている。そのメカニズムに関しては不明な点が多いが、LHRH アゴニストの ACTH に関する影響は、多少変動するものの有意ではないという報告⁹⁾がある一方、投与4日目に LH と共に ACTH も一過性に上昇するという報告¹⁰⁾もみられる。通常は、“LHRH (視床下部) — LH — FSH (下垂体) — 性腺系”と“CRH (corticotropin releasing hormone; 視床下部) — ACTH (下垂体) — 副腎皮質系”の間に cross talk はないとされているが、LHRH アゴニストが下垂体の CRH レセプターをも down regulation するかどうかについての文献的な報告は認められていない。今回の検討では、LHRH アゴニスト投与により

ACTH および cortisol が低下する傾向はみられたが, 統計学的有意差は認めていない. 副腎皮質内の電解質コルチコイド系, 糖質コルチコイド系, 副腎アンドロゲン系を含めたコレステロール代謝とも関連した何らかの LHRH-LH, FSH-性腺系と CRH-ACTH-副腎皮質系との cross talk が存在するのかも知れない.

また, 一般的に副腎由来のアンドロゲンは, 加齢とともに明らかに低下するといわれているが, 今回の検討では, 治療直前と治療後1年以内に検査しており, その期間に年齢による生理的な減少が生じたとは考えがたい.

近年, CAB 療法や抗アンドロゲン剤単独療法も行われつつあるが, LHRH アゴニスト製剤の投与または両側精巣摘出術が副腎由来のアンドロゲンにも変化をきたすのであれば, 今後, “first line hormone therapy” について検討するにあたり考慮する必要があるものと思われる. また, 両側精巣摘出術と LHRH アナログ投与による治療成績の比較も, CAB 療法との関連, 医療経済的な面も含めて見直されるべきかも知れない.

今回の検討では, “surgical castration” と “medical castration” と呼ばれる前立腺癌の内分泌療法, 特に “medical castration” が, 副腎由来のアンドロゲンも低下させる可能性が示唆された. しかし, 症例数も少なく, 今後さらに症例数を増やすとともに, より副腎で生成される比率の高い DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) についても検討する必要があると思われる.

結 語

前立腺癌初回治療例 (両側精巣摘出術群あるいは LHRH アナログ投与群) において, その治療前後の血中 ACTH, LH, FSH, cortisol, テストステロン (T) および副腎由来のアンドロゲン (デヒドロエピアンドロステロン (DHEA), アンドロステンジオン (A-dione)) を検討した.

T は両群で有意に低下したが, LH, FSH は, 両側精巣摘出群で有意に上昇し, LHRH 群で有意に低下した.

ACTH, cortisol は, 両群とも有意な変化を認めなかった.

DHEA は, 両側精巣摘出群では有意な変化はみられなかったが, LHRH 群では有意に低下 ($p < 0.01$) した.

A-dione は, 両側精巣摘出群では有意 ($p < 0.01$) に低下し, LHRH 群でも有意 ($p < 0.001$) に低下した.

文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. 1. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 2) Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, et al.: Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? *J Urol* **164**: 3-9, 2000
- 3) Stege R, Eriksson A, Henriksson P, et al.: Orchidectomy or oestrogen treatment in prostatic cancer: effects on serum levels of adrenal androgens and related steroids. *Int J Androl* **10**: 581-587, 1987
- 4) Carlstrom K and Stege R: Adrenocortical function in prostatic cancer patients: effects of orchidectomy or different modes of estrogen treatment on basal steroid levels and on the response to exogenous adrenocorticotrophic hormone. *Urol Int* **45**: 160-163, 1990
- 5) Holdaway IM, Ibbertson HK, Croxson MS, et al.: Treatment of metastatic prostate carcinoma with the depot LRH analog Zoladex. *Prostate* **12**: 119-127, 1988
- 6) Pousette A, Carlstrom K and Stege R: Androgens during different modes of endocrine treatment of prostatic cancer. *Urol Res* **17**: 95-98, 1989
- 7) Lunglmayr G, Girsch E, Meixner EM, et al.: Effects of long term GnRH analogue treatment on hormone levels and spermatogenesis in patients with carcinoma of the prostate. *Urol Res* **16**: 315-319, 1988
- 8) 鈴木和浩, 黒川公平, 鈴木孝憲, ほか: 長期 LH-RH agonist 投与前立腺癌症例の精巣性および副腎性アンドロゲン環境の臨床的検討, *癌の臨* **42**: 1087-1091, 1996
- 9) 金武 洋, 来山敏夫, 南 祐三, ほか: 前立腺癌に対する ICI 118, 630 (Zoladex) Depot 製剤による臨床試験. *西日泌尿* **49**: 1967-1979, 1987
- 10) Kiesel L, Kaufmann M, Schmid H, et al.: Endocrine changes in pre- and postmenopausal women with breast cancer during depot GnRH analogue (Zoladex) therapy. *Advances in the study of GnRH analogues* **4**: 107-115, 1992

(Received on February 25, 2003)

(Accepted on June 14, 2003)